



TITLE:

Synthetic Studies of Peptide-Polyketide Hybrid Natural Products, Odoamide and Stereocalpin A( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Kaneda, Masato

---

CITATION:

Kaneda, Masato. Synthetic Studies of Peptide-Polyketide Hybrid Natural Products, Odoamide and Stereocalpin A. 京都大学, 2018, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21049>

RIGHT:

許諾条件により本文は2019-03-25に公開; 許諾条件により要旨は2018-06-25に公開

京都大学	博士（薬科学）	氏 名	金田 雅仁
論文題目	Synthetic Studies of Peptide-Polyketide Hybrid Natural Products, Odoamide and Stereocalpin A （ペプチド－ポリケチド複合型天然物OdoamideおよびStereocalpin Aの合成研究）		

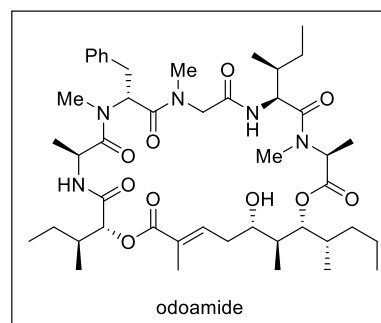
（論文内容の要旨）

ペプチド性天然物は多様な生物活性を有するものが数多く知られている。中でも、環構造や *N*-メチルアミノ酸を有するペプチド性二次代謝産物は、低分子化合物によく似た優れた膜透過性や生体内安定性を示すことから、魅力的な創薬シーズとして期待されている。著者は、特徴的な環構造を有し、異性化反応により環構造や置換基の立体配置が変化するペプチド－ポリケチド複合型天然物に焦点を当て、合成研究、及び構造活性相関研究を行った。

## 第一章：Odoamide の合成と構造活性相関研究

### 第一章第一節：Odoamide の絶対立体配置の決定とその合成研究

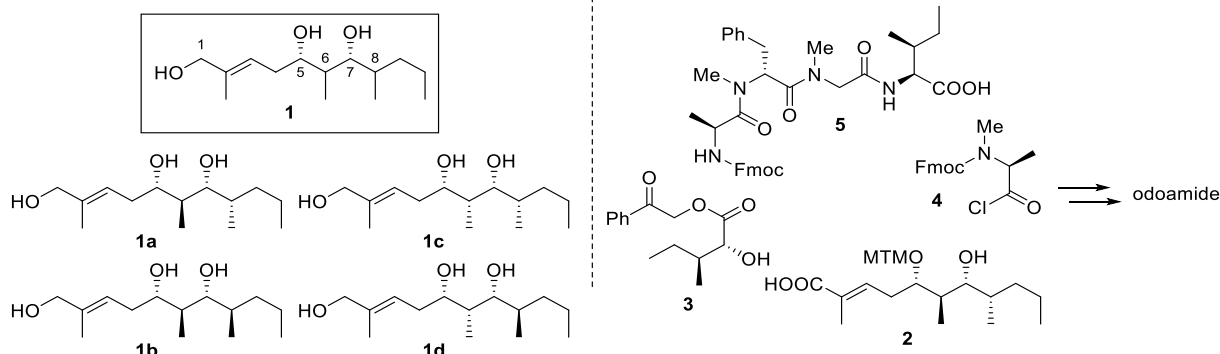
Odoamide は沖縄近海に生息するシアノバクテリア類より単離されたペプチド－ポリケチド複合型天然物であり、強力な細胞増殖抑制活性を示す。Odoamide の構成アミノ酸とイソロイシン酸の立体化学は、キラルアミノ酸分析等により明らかにされていた。一方、ポリケチド部分の一部は NMR 解析による立体配置の決定が困難であった。著者は odoamide の構造決定を目的として全合成研究を行った。



まず、ポリケチド部分の絶対立体配置の決定を目的として、天然物の還元処理により得られるアルコール誘導体 **1** の合成を行った（Scheme 1）。類縁ペプチドのポリケチド部分の立体化学を参考にして、メチル基の立体配置が異なる 4 種類のジアステレオマー **1a-d** を設計し、各異性体を立体選択的に合成した。天然物由来のアルコール **1** と合成品 **1a-d** との NMR スペクトルの比較により、ポリケチド部分の立体配置が *5S,6S,7R,8S* 配置 (**1a**) であることを明らかにした。

続いて、アルコール **1a** の前駆体から誘導したポリケチド部分 **2** に対し、保護イソロイシン酸 **3**、*N*-メチルアラニン誘導体 **4**、テトラペプチド **5** を順次縮合し、直鎖状ペプチドを得た。最後に、直鎖状ペプチドの環化により odoamide の推定構造を合成した。得られたペプチドの NMR スペクトルは天然物のスペクトルと一致し、odoamide の立体配置の決定とともに全合成を達成した。

**Scheme 1.** Structures of Possible Stereoisomers of Odoamide-derived Alcohols **1a-d** and the Synthesis of Odoamide.

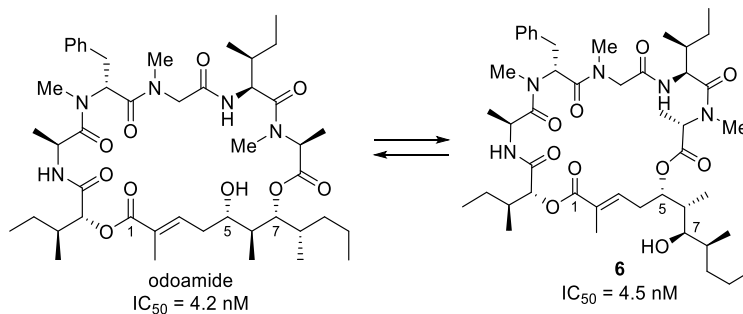


### 第一章第二節：Odoamide の構造活性相関研究

Odoamideはポリケチド部分に1,3-ジオール構造を有し、その7位の水酸基を介した26員環構造からなる。一方、5位の水酸基を介した24員環構造からなるものや、MeAlaに相当する部位にD-アミノ酸を含む類縁天然物も報告されている。著者は、24員環構造からなる異性体**6**や、構成アミノ酸が異なる誘導体を設計し、生物活性に寄与する因子、及び24員環構造への異性化の有無を精査した（Figure 1）。

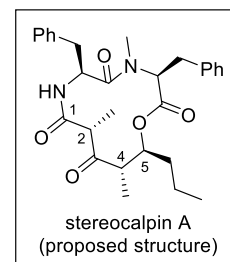
Fmoc固相合成法を利用して各誘導体を効率よく合成し、細胞増殖抑制活性を評価した。その結果、24員環型異性体**6**は天然物と同等の細胞毒性を示した。また、HPLC分析により、天然物と異性体**6**の間には分子内エステル交換反応による平衡があることが示唆された。

**Figure 1.** Equilibrium between Natural Odoamide and Isomer **6**.



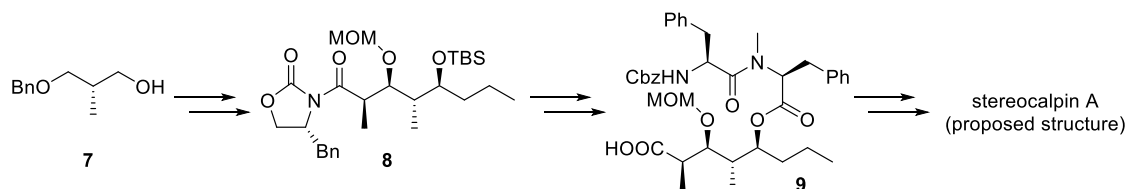
## 第二章：Stereocalpin Aの合成と構造修正

Stereocalpin Aは南極地方の地衣類より単離されたペプチドーポリケチド複合型天然物であり、細胞増殖抑制活性を示すことが知られている。構成アミノ酸の立体化学はキラルアミノ酸分析により、ポリケチド部分の立体配置はNOE相関等を利用して決定されていた。しかしながら、過去の合成研究により提唱構造の誤りが指摘されており、現在までに天然物の立体配置の決定はされていなかった。著者はstereocalpin Aの立体配置の決定に取り組んだ。



著者は、ポリケチド部分の全てのジアステレオマーを効率よく合成できる方法論を確立した。まず、キラルなアルコール**7**を出発原料とし、不斉アリル化反応やEvansアルドール反応を利用して、ポリケチド部位**8**を合成した（Scheme 2）。続いて、ペプチド鎖を伸長してカルボン酸**9**を得た後、環化反応と水酸基の酸化を経て、stereocalpin Aの合成法を確立した。中間体**8**のジアステレオマーは用いる不斉補助基の変更と光延反転を利用することにより、それぞれ合成した。本経路に基づき、stereocalpin Aの8種類のジアステレオマーを合成した。このうちの1化合物が天然物と同一のNMRスペクトルを示し、stereocalpin Aの構造修正とともに全合成を達成した。また、本天然物はポリケチド部分にエピメリ化に寄与しうるβ-ケトエステル部分を有しているが、合成した8種類の異性体において2-メチル基の立体反転は見られなかった。

**Scheme 2.** Synthesis of Stereocalpin A.



(論文審査の結果の要旨)

本博士論文において申請者は、ユニークな化学構造と興味深い生物活性を有するペプチド-ポリケチド複合天然物の合成研究について述べている。構造が決まっていない、あるいは報告された構造に疑いのある **odoamide** と **stereocalpin A** を合成標的として、極めて確実性の高い合成戦略を用いて、全合成を達成した。いずれの合成においても、可能性のある立体異性体をすべて丁寧に合成している。**Odoamide** の合成においては、天然物の分解物と化学合成品のひとつの構造が一致することを **NMR** スペクトルにより確認し、構造決定を行った。引き続き、構造活性相関研究を実施し、24 員環構造と 26 員環構造の間には平衡が存在するものの、生物活性評価に影響を与えるほどの異性化速度を有しないことを確認した。**Stereocalpin A** の合成研究においては、ペプチド部分を鏡像体に置き換えることで合成すべき異性体数を半分に減らす合理的なアプローチを採用していることは特筆に値する。本合成研究によって、報告された構造が誤りであることを明らかにし、機器分析が非常に発展している現代化学においても、化学合成が天然有機化合物の構造決定に有用であることを示した。

本研究成果は、天然物化学と創薬化学の研究領域の発展に貢献するものであり、高く評価される。よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成30年2月19日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 30 年 6 月 25 日以降